

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

### Conocimientos vigentes acerca del cáncer de colon recurrente

#### Currently used knowledge about the recurrent colon cancer

**Dr. Zenén Rodríguez Fernández, Dr. Bens Jean-Louis, Dr. Guido Alfonso Lozada Prado, Dr. Germán Joubert Álvarez y Dr. Joel Pineda Chacón**

Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres", Santiago de Cuba, Cuba.

#### RESUMEN

Aproximadamente hasta 30 % de todos los pacientes con cáncer de colon, intervenidos con intención curativa, presentarán enfermedad recurrente, la cual puede provocar la muerte o motivar nuevos tratamientos con alto grado de morbilidad, sin que se haya logrado definir un modelo efectivo sobre la conducta a seguir, habida cuenta que aún no existen criterios uniformes con respecto a su prevención, tratamiento y seguimiento posoperatorio luego de la cirugía inicial, por cuanto se desconocen las posibilidades reales de supervivencia y las causas asociadas a la mortalidad. Sobre la base de tales reflexiones, se revisó la bibliografía pertinente sobre algunas cuestiones elementales al respecto.

**Palabras clave:** cáncer de colon recurrente, diagnóstico, seguimiento posoperatorio, quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, morbilidad, mortalidad, supervivencia.

#### ABSTRACT

Approximately up to a 30% of patients with colon cancer, surgically treated with healing aims, will have a recurrent disease, which can cause death or motivate new treatments with high morbidity degree, without achieving yet a definite and effective model on the behaviour to be followed, taking into account that there are no uniform approaches with regard to its prevention, treatment and postoperative follow-up after the initial surgery, so that the real possibilities of survival and the causes associated with mortality are ignored. On the bases of such conclusions, the pertinent literature was reviewed on some elementary questions in this respect.

**Key words:** recurrent colon cancer, diagnosis, postoperative follow-up, chemotherapy, radiotherapy, immunotherapy, morbidity, mortality, survival.

#### INTRODUCCIÓN

Se considera que el cáncer colorrectal llegará a ser la neoplasia más frecuente en el siglo XXI, puesto que constituye un problema sanitario de gran magnitud, debido a las altas tasas de morbilidad y mortalidad.<sup>1, 2</sup> Su desarrollo es posiblemente la consecuencia de una serie de hechos que se inician con una mutación o un proceso similar y sigue con fenómenos de progresión, donde pueden influir factores genéticos y ambientales. Los primeros han podido ser determinados a partir tanto del síndrome hereditario de la poliposis familiar como del no ligado a poliposis;<sup>2, 3</sup> de los segundos, aunque se han llevado a cabo múltiples estudios sobre su influencia en la aparición del cáncer, no se ha definido bien su participación en el proceso.

Asimismo, el predominio de la enfermedad en algunas regiones del mundo como Europa, América y ciertas áreas del Caribe, hace suponer que ciertos hábitos alimentarios pudieran incidir marcadamente en su desencadenamiento, entre los cuales se destaca la dieta rica en grasas y pobre en fibras vegetales, probablemente por la formación de carcinógenos a partir de los esteroides neutros o por el aumento de ácidos biliares libres estimulados por las grasas dietéticas, lo que además modifica la flora bacteriana y conduce al incremento relativo del número de anaerobios, en particular clostridios y bacteroides, capaces de transformar los ácidos biliares y el colesterol en metabolitos potencialmente iniciadores de la neoplasia.<sup>3</sup>

Existen diversos criterios en torno a que la colecistectomía en mujeres representa un riesgo de cancerización colónica en los 15 años siguientes a la intervención, por la modificación de la fluidez biliar en el intestino, aunque se atribuye importancia al estreñimiento como factor predisponente.<sup>4, 5</sup>

Se sabe que existen grupos con riesgo elevado de padecer esta neoplasia, entre los que figuran los pacientes con adenomas colorrectales, afecciones inflamatorias crónicas del intestino y poliposis familiar,<sup>6-8</sup> así como los que tienen antecedentes familiares de cáncer digestivo o en otras localizaciones, y padecen enfermedades que evolucionan con inmunodeficiencias. La edad no deviene un factor relevante antes de los 40 años en individuos no predispuestos; sin embargo, después de haberlos cumplido, el riesgo aumenta hasta duplicarse su incidencia en cada década.<sup>7</sup>

Alrededor de 95 % de los cánceres colónicos son adenocarcinomas, aunque pueden aparecer igualmente el carcinoma transicional, el carcinoide y el indiferenciado, entre otros; todos ellos en mínima proporción.<sup>10</sup> Su forma de presentación consiste generalmente en una lesión *in situ* que no se diagnostica en dicha etapa, bien sea por falta de pesquisa o porque el paciente rehúye al facultativo. Cuando lo hace, puede presentarse la llamada estenosis en anillo de servilleta, por crecimiento anular en el colon izquierdo o similar a una masa polipoidea exofítica en el derecho.<sup>9</sup>

## **CÁNCER DE COLON RECURRENTE**

Según el diccionario de términos oncológicos del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos de Norteamérica (NCI, por sus siglas en inglés),<sup>1</sup> el cáncer recurrente se define como aquel que ha regresado después de un período de tiempo durante el cual no podía ser detectado y puede retornar al mismo sitio del tumor original (primario) o a otro lugar del cuerpo. Por su parte, la recurrencia es la reaparición del tumor en el mismo sitio del original (primario) o en otro de la anatomía, después de que aparentemente había desaparecido, en tanto que la recidiva es la recurrencia en el mismo sitio del tumor primario y no en otra localización diferente, la que puede corresponder a la línea de la sutura del intestino. En otras palabras, todas las recidivas son recurrencias, pero no todas las recurrencias son recidivas.

Como se conoce, la lesión tumoral maligna de naturaleza epitelial presente en la mayoría de los pacientes con cáncer de colon es el adenocarcinoma, razón por la cual esta resulta la más común en los casos de recurrencia tumoral. Aquí se impone recordar que en cuanto a esta última, la variedad histológica del tumor primario tiene que ser la misma que la del original, pues de no ocurrir así se trata entonces de la aparición de una nueva neoplasia.<sup>10, 11</sup>

Respecto al cáncer de colon recurrente, contrario a lo que sucede con el primario, no han podido identificarse factores de riesgo que permitan definir con certeza cuáles de los pacientes operados con intención curativa tendrían más posibilidades de experimentar una recurrencia.<sup>10, 11</sup>

No se podría hablar de cáncer de colon recurrente sin mencionar algunos aspectos básicos de la enfermedad inicial del proceso. Valdría la pena reflexionar acerca del hecho de que la única forma de evitar la presencia de ese tipo de tumor, sería prevenirlo en los grupos de riesgo aceptados hoy día y, por otro lado, detectar tempranamente a los afectados; sin embargo, en dichos grupos se encuentra apenas 23 % de los casos de cáncer colorrectal, de manera que si la detección selectiva o precoz de la neoplasia se limita solamente a esta población con alto riesgo, pasarían inadvertidos la mayoría de los tumores colónicos.<sup>3, 5, 7</sup>

El pronóstico del cáncer de colon está relacionado con el grado de penetración del tumor a través de la pared intestinal y la presencia de infiltración ganglionar, neural y vascular o no. La cirugía convencional o videolaparoscópica es el tratamiento curativo para esa afección localizada en el intestino en 50 % de los casos, pero la posibilidad curativa atribuible a una nueva cirugía del tumor recurrente se reduce a 10 o 20 %.

Por otra parte, el seguimiento posoperatorio adecuado de los pacientes intervenidos de cáncer colónico con intención curativa, resulta fundamental para reconocer tempranamente la recurrencia.<sup>12-14</sup> La radioinmunodetección con antígeno carcinoembrionario monoclonal puede hacer sospechar la reaparición de la enfermedad, a la vez que existen ensayos clínicos donde se recomienda la terapia génica y se intenta concebir una clasificación molecular de esos tumores para predecir aquellos que recurren en el hígado u otras localizaciones.<sup>15</sup>

## ASPECTOS CAUSALES

Al igual que los virus de la hepatitis se encuentran asociados al cáncer de hígado y la infección por *Helicobacter pylori* a la producción de un tumor gástrico, una bacteria causante de diarreas en niños y adultos podría estar detrás de algunos casos de neoplasia de colon. Este es el hallazgo publicado recientemente en la prestigiosa revista *Nature Medicine*, encontrado por un equipo de investigadores dirigidos por Cynthia Sears,<sup>16, 17</sup> especialista en enfermedades infecciosas de la Universidad John's Hopkins de Estados Unidos de Norteamérica, citado por Valerio M.<sup>17</sup>

Hace aproximadamente 2 décadas, algunos autores<sup>16</sup> identificaron en un campo de refugiados de Tailandia, donde los menores presentaban frecuentes cuadros diarreicos, que estos eran causados por *Bacteroides fragilis* (*Enterobacter fragilis*) al beber agua contaminada. Se calcula que este microorganismo vive en 25-30 % de los intestinos de las poblaciones adulta e infantil y que aunque en la mayoría de sus integrantes no provoca manifestaciones clínicas, en otros casos segrega una toxina específica para las células de la mucosa intestinal, causante de diarreas y trastornos inflamatorios. Al respecto, hace pocos años, algunos investigadores turcos descubrieron que hasta 40 % de los pacientes con cáncer de colon portaban el mencionado germen en esa porción del tubo digestivo.

Un equipo médico estadounidense, en colaboración con el Centro de Medicina Tradicional de Taiwán, experimentó con ratones que tenían un gen promotor del cáncer colorrectal, el llamado APC. Los animales inoculados con una cepa tóxica de

*Bacteroides fragilis*, sufrieron diarreas e inflamación intestinal, pero a las pocas semanas aparecieron varios tumores que poblaban todo el colon de estos, atribuible a que presentaban niveles inusualmente elevados de varias proteínas conocidas por inflamar los tejidos (como pStat3 y Th17).<sup>16, 17</sup> Ninguno de estos problemas se produjo en otros roedores infectados con un subtipo de la bacteria incapaz de generar la toxina.

Aunque aún no se conoce exactamente lo que ocurre en el intestino humano, Sears *et al*<sup>16</sup> no descartaron que la bacteria sea capaz de ocasionar una inflamación tisular crónica, que acabe por abrir la puerta a la malignización de las células y, a la postre, a la aparición del cáncer. De ser cierta su suposición y según ella misma augura: "Podríamos estar ante el *Helicobacter pylori* del cáncer de colon".

Actualmente se dispone de los resultados de numerosos trabajos donde se busca evaluar diferentes factores relacionados con la aparición de cáncer de colon, entre los cuales, como ya se expuso, sobresalen los hereditarios y ambientales, así como los procesos morbosos preexistentes.<sup>2,10,11</sup> Como plantea el doctor Arthur Schatzkin, director de la Oficina de Epidemiología Nutricional del Instituto Nacional del Cáncer (NCI, por sus siglas en inglés) y principal investigador del estudio clínico para la prevención de pólipos: "El pólipo es el punto en el que podemos intervenir para evitar el cáncer colorrectal".<sup>2</sup>

Varios autores<sup>6, 7, 18, 19</sup> han realizado diversos estudios clínicos no solo para determinar si el cambio dietético puede evitar que esas personas presenten más pólipos, sino para reducir el riesgo de aparición de cáncer colorrectal y, a la vez, tratar de explicar las diferencias encontradas en algunas regiones del mundo, tales como Estados Unidos de Norteamérica, Canadá, Nueva Zelanda, Dinamarca y Suecia, entre otras, donde la incidencia de este tipo de neoplasia es alta en comparación con la escasa estadística correspondiente a India, Sudamérica y África, lo que les hace suponer que estos hábitos alimentarios pudieran actuar como factor desencadenante.

A pesar de ello, los resultados de los cambios dietéticos no fueron los esperados. De cualquier forma, los investigadores del NCI<sup>1</sup> se refieren al hecho de que mantener una alimentación baja en grasa animal, alta en cereales enteros y rica en frutas y vegetales puede mejorar la salud en general, pero no repercute especialmente sobre la curación del cáncer colorrectal.

El Instituto Canario de Investigación del Cáncer (ICIC)<sup>20</sup> ha informado una técnica que permite detectar la capacidad de trasmisión de la mutación genética causante de la neoplasia colónica hereditaria. El procedimiento consiste en extraer el ADN de una muestra de sangre, donde se estudian los genes cuya modificación de la secuencia nucleotídica estable provoca la enfermedad.

Hoy día se estima que aproximadamente 5 % de los pacientes con cáncer (1 de cada 20), ha heredado esa condición. El de colon representa 6 %, distribuido en 5 % los no polipósicos y 1 % los polipósicos;<sup>2, 6, 20</sup> en el primero de estos se estudia un gen y en el segundo 3. El mecanismo exige una técnica de amplificación de una parte del gen, del que se hacen muchas copias para tratar de hallar la mutación responsable del desarrollo de la enfermedad cancerígena.

Con respecto a la transmisión de la mutación genética, la posibilidad de que un descendiente de alguien que también la sufre es de 50 %, lo cual no supone que vaya

a presentar inevitablemente la afección, sino que hereda una probabilidad mayor de padecerla.

Aunque esta técnica aún no se aplica en los hospitales públicos, podría proporcionar enormes beneficios, puesto que permitiría establecer controles más frecuentes en el caso de las personas que sufren la mutación y evitaría la incertidumbre en las que pese a pertenecer a una familia con varios miembros afectados por cáncer de colon hereditario, al no presentar esta característica genética, corren el mismo riesgo de padecer la enfermedad que el resto de la población.<sup>20</sup>

Los profundos conocimientos actuales sobre la evolución de los procesos neoplásicos han establecido que muchos tumores se generan por una alteración cromosómica, que les confiere determinadas características.<sup>6, 9, 18</sup> Así, la inactivación del gen APC en el cromosoma 5 generalmente da inicio a la formación de tumores colorrectales y la del gen TP53 en el cromosoma 17p, a la transición de adenoma a carcinoma; en tanto, la de otros genes tumorales supresores en cromosomas distintos, incluidos los cromosomas 8 y 18, podría ejercer una importante función en la progresión neoplásica, especialmente en lo que se refiere a su asociación con las metástasis.

Algunos estudiosos del tema intentan demostrar la relación existente entre este desequilibrio alélico y la recurrencia del cáncer colorrectal; sin embargo, en la mayoría de las neoplasias malignas del colon no se ha confirmado un origen genético, por lo cual se consideran esporádicas, aunque se ha comprobado incuestionablemente que en la patogenia del cáncer colorrectal intervienen factores genéticos, tales como los que aparecen en la poliposis familiar hereditaria, los síndromes de Lynch I y II y el cáncer hereditario del colon no polipoideo.<sup>2,6,21</sup> Estas afecciones con alteraciones genéticas se diferencian en los aspectos siguientes:

En la poliposis familiar hereditaria se presentan más de 100 adenomas distribuidos en colon y recto, formados a partir de una posible alteración del cromosoma 5Q21 APC, pero aunque en los síndromes descritos por Lynch pueden aparecer esas lesiones benignas, siempre serán menos de 100. En el de Lynch I, el cáncer se localiza en el colon derecho y es autosómico dominante; en el de Lynch II, el tumor aparece en cualquier parte del colon, se acompaña de procesos neoplásicos en otras localizaciones, resulta también autosómico dominante y se debe posiblemente a una alteración del cromosoma 18. Por el contrario, el carcinoma hereditario del colon no polipoideo nunca está precedido por adenomas.

De hecho, en el origen del cáncer colorrectal se han vinculado varios genes que se asocian sin un orden fijo, pues la acumulación de los cambios se considera lo primordial. Estos genes se clasifican en 4 categorías:<sup>9, 6</sup>

1. Protooncogenes: k-ras, src y c-myc
2. Genes de supresión tumoral: APC (poliposis adenomatosa del colon), DCC (supresor del cáncer del colon), p53, MCC (mutado en el cáncer de colon) y DPC4
3. Genes de mal emparejamiento: hMSH2
4. Genes modificadores del riesgo: fosfolipasa A, COX2 (ciclo-oxigenasa 2) y CD44v

Por otro lado, factores genéticos son también desencadenantes de la mayor incidencia de cáncer colorrectal en pacientes con antecedente familiar de este tipo de tumor o de adenomas, o antecedente personal de cáncer de ovario, endometrio y mamas, así como de adenomas en colon y recto.<sup>18, 19</sup>

En un sentido más abarcador, algunos estudios retrospectivos donde se ha buscado predecir factores de riesgo inicial en pacientes con cáncer de colon, que luego podrían asociarse a recurrencias, han revelado que las transfusiones peroperatorias perjudican el pronóstico de los afectados por cáncer colorrectal, dado a que la necesidad de utilizar transfusiones alogénicas después de la resección de la neoplasia es un indicador que apunta hacia la reaparición del tumor; sin embargo, otra investigación multicéntrica, no proporcionó resultados favorables en cuanto a beneficios de autotransfusiones en comparación con las alogénicas.<sup>22</sup>

## EXÁMENES DE DIAGNÓSTICO

Las investigaciones realizadas para detectar estadios tempranos de neoplasia de colon o pólipos premalignos en pacientes asintomáticos incluyen: tacto rectal, sangre oculta en materia fecal y colonoscopia. A tales efectos, investigadores del Centro de Inmunoensayo de La Habana desarrollaron una prueba rápida para localizar específicamente sangre humana oculta en las heces; importante indicador de la probable presencia de cáncer colorrectal y otros trastornos en el tracto digestivo. El mencionado examen fue validado en un estudio que incluyó a 7 450 adultos mayores de 50 años, de ambos sexos, en 2 municipios de la provincia de Santiago de Cuba y otro de Mayabeque.<sup>23</sup>

Del total de personas estudiadas con el diagnosticador SUMASOHF, basado en el empleo de la tecnología SUMA, 662 mostraron resultados positivos reiterados. Una vez remitidos a consultas especializadas de gastroenterología, donde se les realizaron otras pruebas, pudieron confirmarse 555 afecciones del tracto digestivo, de las cuales 14 correspondieron a cáncer de colon y 78 a pólipos adenomatosos y colitis ulcerativa. Precisamente, como la mayoría de las neoplasias colorrectales se producen a partir de estos tipos de lesiones precancerosas, su descubrimiento precoz permite eliminarlas antes de que se malignicen en forma de un tumor.

La mencionada técnica tiene el registro sanitario establecido y el Centro de Inmunoensayo puede suministrar los dispositivos y reactivos necesarios para su progresiva introducción en el sistema nacional de salud, sobre todo en lo referido a su uso para la pesquisa activa del cáncer de colon.

Según el grado de diferenciación tumoral,<sup>24, 25</sup> que reviste gran importancia desde los puntos de vista terapéutico y pronóstico, los adenocarcinomas se clasifican en:

- Bien diferenciados: características histológicas parecidas a las del epitelio normal
- Moderadamente diferenciados: intermedio entre el bien y el poco diferenciado
- Poco diferenciados: constituido por células pequeñas de escaso citoplasma y con características histológicas apenas semejantes a las del epitelio normal del colon

Los adenocarcinomas bien y moderadamente diferenciados, como conservan una parte de los tejidos normales de la mucosa del colon, segregan 2 subtipos de mucus: el coloide, productor de gran cantidad de mucina, y el de células de anillo de sello, cuando estas presentan una burbuja mucinosa en su interior. El adenocarcinoma escirroso se caracteriza por tener escasas glándulas y estar constituido predominantemente por tejido fibroso desmoide. Alrededor de 85 % de los adenocarcinomas resultan moderadamente diferenciados, pero los carcinomas indiferenciados son los de peor pronóstico, por su mayor tendencia a provocar metástasis ganglionares y a distancia.

En el carcinoma epidermoide, que es raro y se localiza generalmente en la unión anorrectal -- por lo cual se denomina cloacogénico --, se observan puentes intercelulares y queratina; pero cuando además presenta glándulas, estas corresponden a la variedad adenoescamosa. Los linfomas, en cualquiera de sus variedades, son infrecuentes, mientras que los tumores mesenquimatosos pueden ser raramente de variados tipos, porque el leiomioma es el más común.

Entre los exámenes complementarios que permiten confirmar el diagnóstico de cáncer de colon y que también se utilizan para corroborar las recurrencias figuran: <sup>8, 19, 25, 26</sup>

- Hemograma: casi siempre se encontrará anemia microcítica e hipocrómica por pérdida de sangre, trastornos de la eritropoyesis, destrucción de eritrocitos por el tumor y disminución de la supervivencia de los hematíes. Puede existir leucocitosis como manifestación de necrosis e infección tumoral, metástasis hepáticas y complicaciones sépticas en general.
- Eritrosedimentación: se encuentra acelerada.
- Estudios de la función hepática: se alteran en caso de metástasis o recurrencias localizadas en el hígado, particularmente las proteínas totales y fraccionadas, así como el coagulograma.
- Heces fecales: la detección de sangre oculta en las heces resulta útil como elemento de pesquisa y orienta las investigaciones hacia la confirmación del diagnóstico; también existen otros exámenes en materias fecales, que permiten conocer la existencia de un cáncer colorrectal como la determinación de anomalías del ácido desoxirribonucleico (ADN BAT 26) y de la proteína MCM2.
- Arteriografía mesentérica: puede mostrar alteraciones de los vasos relacionadas con el tumor (desplazamiento u obstrucción de las arterias, aumento de la neoformación vascular o acumulación del material de contraste en el tumor) o dependientes de otras afecciones que deben identificarse o no en el diagnóstico diferencial (angiomas y telangiectasias, entre otras).
- Ecografía abdominal: registra la masa tumoral colorrectal como forma hipocogénica o compleja, también la presencia de metástasis ganglionares y hepáticas, así como imágenes ecolúcidas por ascitis (líquido libre), que pueden ser indicio de carcinosis peritoneal.
- Hidrocolon: consiste en la observación ecográfica del colon, previamente preparado para eliminar los residuos de su interior mediante un enema con agua o solución salina normal a retener. De esta forma se pueden observar nítidamente la luz y las paredes del colon y es posible detectar defectos de llenado producidos por el tumor.

- Ecografía endoscópica: se indica en los casos de cáncer de colon y recto para diagnosticar una infiltración extraluminal y precisar el grado de penetración en la pared del órgano o fuera de ella.
- Ecografía transrectal: la utilización del transductor intrarrectal ha constituido un gran avance en la precisión del diagnóstico del cáncer de recto, por cuanto posibilita determinar la profundidad de la lesión y la aparición de adenopatías e infiltración de los órganos vecinos.
- Tomografía computarizada (axial o helicoidal): se emplea especialmente para determinar la invasión de las estructuras vecinas por el cáncer colorrectal y detectar metástasis en hígado, mesenterio, glándulas suprarrenales, pelvis y otros órganos.
- Colonoscopia virtual: la tomografía computarizada helicoidal se ha usado junto a la técnica digital de la realidad virtual para realizar la colonoscopia virtual; procedimiento que ofrece grandes posibilidades para diagnosticar estas lesiones, es bien aceptado por los pacientes al no requerir la penetración instrumental y ha estado ofreciendo resultados alentadores.
- Tomografía computarizada del recto: se indica para conocer si existe infiltración tumoral alrededor de este órgano, en caso de cáncer rectal.
- Tomografía con emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés): es otro medio típico de la tecnología moderna, que aún no ha demostrado diferencias significativas en cuanto a sensibilidad, especificidad y certeza diagnóstica en el cáncer colorrectal, excepto su elevado costo en relación con la tomografía computarizada (TC).
- Resonancia magnética: la información que brinda para el diagnóstico del cáncer colorrectal se asemeja mucho a la obtenida mediante la TC, excepto con 2 ventajas: no expone al paciente a los efectos de las radiaciones y puede diferenciar las imágenes del cáncer pelviano recurrente después de la cirugía, de las que corresponden a fibrosis o un proceso inflamatorio en esa región.
- Gammagrafía: resulta muy útil para la detección de metástasis hepáticas, óseas y cerebrales. El estudio gammagráfico de estos órganos con tecnecio 99 permite observar la captación de ese isótopo en las lesiones metastásicas, con fines de tratamiento paliativo.
- Cápsula endoscópica: es un dispositivo desechable del tamaño y la forma de una píldora, de peso inferior a 4 gramos, hecho de material biocompatible, resistente a los fluidos digestivos del tracto gastrointestinal, que contiene una microcámara a color y un transmisor de radiofrecuencia. Gracias a sus reducidas dimensiones permite, mediante su ingestión por vía oral, obtener imágenes del tubo digestivo durante su recorrido fisiológico a través de este. Mientras se desplaza, la microcámara capta imágenes constantemente, el transmisor de radiofrecuencia las envía a unos sensores y luego a un receptor externo, adherido al cuerpo del enfermo y en este último se registra toda la información. La cápsula se excreta de forma natural unas 24 horas después de la prueba. Las imágenes se trasladan a un ordenador para ser estudiadas, establecer un diagnóstico y facilitar una posible intervención quirúrgica en pacientes que así lo requieran. Se ha utilizado para la confirmación de tumores en el tubo digestivo en general y de colon y recto en particular.

- Exámenes endoscópicos

- Rectosigmoidoscopia rígida: este método conserva aún la ventaja de poder acceder a la zona donde se localiza la mayoría de estos tumores y de ser útil para los procedimientos operatorios de esa región, aunque para fines simplemente diagnósticos ha sido desplazada por los equipos flexibles de fibra óptica (rectosigmoidoscopia y colonoscopia).
- Colonoscopia y rectosigmoidoscopia flexibles: constituyen los procedimientos ideales para el diagnóstico de las lesiones colorrectales en general, puesto que permiten no solamente visualizarlas en cualquier parte de estos órganos y determinar su número, tamaño aproximado, distancia del borde anal y aspecto macroscópico, sino realizar la exéresis de tejidos y tumores pequeños y tomar muestras mediante punción con aspiración y abrasión con cepillos escarificadores para efectuar estudios citológicos e histológicos, respectivamente, que conducen al diagnóstico con mayor precisión y también para colocar prótesis autoexpandibles en el tratamiento de pacientes con estenosis y fístulas.

Estos exámenes se recomiendan para la detección de la enfermedad en personas asintomáticas y se emplean para el seguimiento de los operados. En sentido general, son imprescindibles para confirmar el diagnóstico de los tumores colorrectales cuando se sospecha su existencia por otros métodos y para el hallazgo precoz en las lesiones precancerosas, tales como la colitis ulcerativa idiopática o granulomatosa y la adenomatosis de colon y recto; asimismo, la colonoscopia preoperatoria en todo paciente con cáncer colorrectal permite determinar la existencia de neoplasias malignas o adenomas sincrónicos.

- Laparoscopia: deja ver el tumor y sus características macroscópicas externas, así como determinar la presencia de metástasis peritoneales y viscerales, sobre todo hepáticas, además de que posibilita tomar muestras para biopsia mediante punción o ponchamiento.
- Cistoscopia: resulta útil en el cáncer del recto para detectar infiltración tumoral de la vejiga, particularmente en el hombre, pues su relación con el rectosigmoides es más directa que en la mujer, donde se interponen los genitales internos entre ambas estructuras, además de que posibilita extraer tejido para biopsia.
- Biopsia y citología: estas pruebas son indispensables para establecer el diagnóstico definitivo de la existencia del cáncer, de su variedad histológica y de su grado de diferenciación celular, lo cual reviste gran importancia para deducir el pronóstico e indicar el tratamiento más efectivo. El resultado de la biopsia del espécimen quirúrgico permite evaluar la radicalidad de la intervención y presumir su intención curativa o paliativa, determinada además por la estadificación posoperatoria de la enfermedad, con vistas a precisar el seguimiento y tratamiento posquirúrgico.

## TRATAMIENTO

El cáncer de colon es una enfermedad curable mediante cirugía, la cual continúa siendo la forma primaria de tratamiento que resulta en la curación de aproximadamente 50 % de los enfermos; sin embargo, frente a una recurrencia

tumoral, la ventaja de una nueva intervención con fines curativos solo estaría disponible para 10 a 20 % de estos pacientes.<sup>10, 11</sup>

La posibilidad de exéresis del tumor primario del colon con intención curativa, como ya se expuso, no depende únicamente de su localización anatómica, sino del grado de penetración en la pared del intestino y la invasión ganglionar, neural o vascular en el momento de diagnosticarlo, de manera que una vez resecado, independientemente de la técnica quirúrgica que se utiliza para cada localización, las probabilidades de que reaparezca serían las mismas para todos los casos y se verían afectadas por los mismos factores. Por otra parte, la ooforectomía como proceder quirúrgico complementario es muy recomendada en mujeres operadas a causa de cáncer de colon primario, sobre todo de localización izquierda, por su alta frecuencia de reproducción en los ovarios.<sup>23, 25</sup>

Actualmente, la cirugía del cáncer de colon cuenta con una nueva vía de acceso en pleno desarrollo, la que al parecer superpone sus resultados a la de la convencional, aunque con mayores ventajas: la cirugía videolaparoscópica, sobre cuyas bondades ya existen experiencias en intervenciones del cáncer en general y del colon en particular, pero no así investigaciones que avalen su utilidad para eliminar las recurrencias, por lo que esta modalidad de tratamiento quirúrgico no parece aplicable aún en estos pacientes.<sup>27, 28</sup>

La primera resección de colon asistida por vía laparoscópica fue realizada por Jacobs y Plasencia en 1990, seguida por la también primera resección laparoscópica totalmente intracorpórea ejecutada por Franklin en el mismo año. Los conocidos beneficios de la cirugía de invasión mínima en las afecciones colónicas representan, principalmente: menos dolor, rápida recuperación, corta estadía hospitalaria y pronto reintegro a las actividades normales;<sup>29</sup> no obstante, a pesar de todas esas ventajas, varios informes anecdóticos aparecieron en la bibliografía médica, donde se menciona la aparición de implantes tumorales en los sitios de inserción de los trócares, lo cual despertó un gran interés en la comunidad quirúrgica por determinar la real dimensión del problema.<sup>30</sup>

En estudios recientes,<sup>28, 29</sup> la incidencia de recurrencias en las heridas por trócares varía entre 0 y 1,3 %. Por tanto se concluye que su ocurrencia en la pared abdominal, tanto en la cirugía laparoscópica como en la convencional, es muy semejante. Hoy en día se cree que las comunicaciones iniciales fueron el resultado de exceso de manipulación del tumor por dificultades atribuibles a la técnica quirúrgica laparoscópica.

Habría que añadir que algunos investigadores han encontrado mejoría de la respuesta inmune en pacientes tratados mediante cirugía laparoscópica en comparación con los intervenidos de manera convencional, lo que a largo plazo pudiera repercutir en la evitación de recurrencias.<sup>28, 29, 31</sup>

No obstante, el tratamiento quirúrgico en el cáncer de colon no siempre es realizado en un enfermo diagnosticado previamente y con buenas condiciones generales.<sup>32</sup> En algunas series se refleja que entre 20 y 24 % de los pacientes necesitan ser operados con urgencia por las posibles complicaciones. En Estados Unidos de Norteamérica, constituye la primera causa de obstrucción intestinal y explica 33 % de los casos de este tipo en el Reino Unido.<sup>33</sup> En el recto sigmoides es donde predomina la oclusión, seguida por el colon transverso; en cambio, la perforación, con una proporción entre 3 y 8 %, prevalece en el colon derecho. Resulta obvio, entonces, que esas condiciones

influyen en los peores resultados obtenidos en estos enfermos e incrementan la posibilidad de recurrencia.

Aunque hoy día el tratamiento de personas que padecen una enfermedad avanzada se realiza con fines paliativos. En la última década se han producido algunos avances en el conocimiento de los mecanismos moleculares que subyacen en el desarrollo y progresión del cáncer, lo cual ha permitido ejecutar nuevas intervenciones terapéuticas de anomalías moleculares específicas. Entre los numerosos fármacos se encuentran los anticuerpos monoclonales, que poseen exquisita especificidad y baja toxicidad. Por otra parte, la identificación de las dianas biológicas para el tratamiento de pacientes con cáncer ha posibilitado la elaboración de novedosos medicamentos, entre los que sobresalen el Bevacizumab® y el Cetuximab®, cuyos resultados posibilitan vislumbrar que estos productos ocuparán un lugar clave en la terapia no solo de quienes presentan procesos morbosos avanzados, sino también de las recurrencias.<sup>34, 35</sup>

Miles de trabajos publicados e innumerables ensayos clínicos en curso y resultados iniciales alentadores, sugieren que la terapia génica podría ser la estrategia más relevante para el tratamiento del cáncer, a lo que no escapa el de colon. Desde finales de la pasada centuria, el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos concluyó un estudio de 5 años, inscrito como K25, CA089867, el cual intentó desarrollar un modelo para la clasificación molecular de las neoplasias de colon, que permitiera definir, según las variedades en la expresión genética, el variable "comportamiento" biológico de los tumores eliminados en primera instancia con cirugía, de aquellos que luego recurren en el hígado u otras localizaciones y producen la muerte.<sup>24</sup> De igual forma, el proyecto conocido como R01, CA091980 evalúa la función del *Recepteur d'Origine Nantais* (RON, por sus siglas en francés), en la progresión y aparición de metástasis y recurrencias en el cáncer de colon.<sup>36</sup>

La inmunoterapia ha demostrado hasta el momento una eficacia tan alta en el tratamiento del cáncer, que ha sido llamada la cuarta arma terapéutica.<sup>37</sup>

En Cuba, se encuentran en desarrollo varias líneas alternativas o no convencionales para tratar a pacientes con cáncer, que han sido utilizadas en casos de recurrencia tumoral, sin que sus resultados puedan ser evaluados en su total dimensión por falta de estudios al respecto. En décadas pasadas, algunas entidades cubanas, entre ellas el Centro de Química Farmacéutica, hicieron un estudio riguroso de un preparado antioxidante extraído de la corteza del mango, conocido como Vimang®. Durante 6 años se estudió a 300 pacientes (123 con neoplasia) y los resultados mostraron una respuesta favorable en cuanto a calidad de vida y mejoría de parámetros clínicos en 87,5 % de los enfermos.<sup>23</sup>

Un aspecto de especial relevancia en el tema del cáncer de colon recurrente lo constituye el seguimiento posoperatorio de los pacientes. Después del tratamiento, las evaluaciones periódicas pueden conducir a la pronta identificación y control de la enfermedad que reaparece; sin embargo, el impacto de tal seguimiento en la mortalidad general se ve limitado por la proporción relativamente pequeña de afectados en quienes se localizan recurrencias potencialmente curables. Hasta la fecha no ha habido pruebas aleatorias a gran escala que documenten la eficacia de un programa estándar de seguimiento posoperatorio.<sup>12-14</sup>

La recurrencia después de la cirugía es un problema principal y, a menudo, la causa definitiva de muerte. El pronóstico del cáncer del colon está claramente relacionado

con el grado de penetración del tumor a través de la pared intestinal y la presencia o ausencia de toma o infiltración ganglionar en el momento de la cirugía, pero el pronóstico de la enfermedad recurrente no parece estar basado solo en estos 2 indicadores.<sup>31,38,39</sup>

Hay que recordar que entre 10 y 30 % de los pacientes con cáncer colorrectal sin metástasis, tratados inicialmente, sufren recurrencias y mueren como consecuencia de la enfermedad, por lo que sería de gran valor predecir cuáles pacientes sin evidencia clínica o patológica de metástasis, o de ambas, tienen más probabilidades de recurrencias. Aunque no existe una pauta bien establecida de cómo debe realizarse el seguimiento, pueden plantearse una serie de pruebas diagnósticas en busca del equilibrio entre rendimiento, costo para el sistema de salud y aceptación por parte del paciente. Se sabe que las recurrencias serán locales y hepáticas en 33 % de los casos, respectivamente, intraabdominales en 14 % y generalizadas en 20 %.<sup>31, 32, 38</sup> Para otros autores, en 19 a 45 % la recidiva se produce en el sitio quirúrgico; mientras que en 25 a 44 % se descubre metástasis a distancia.<sup>30, 39</sup>

Se acepta que en el cáncer de colon recurrente locorregional es donde la cirugía tiene mayor eficacia, especialmente si la resección del tumor primario dio resultados inadecuados. Igualmente, cuando los pacientes con recurrencias pulmonares son operados (casos seleccionados), es posible esperar una supervivencia efectiva a los 5 años.

En cuanto a las recurrencias hepáticas, es necesario considerar que hasta 50 % de los pacientes afectados por neoplasia de colon e intervenidos con intención curativa, pueden presentar cáncer recurrente en el hígado antes de 5 años y que solo 10 a 20 % de ellos podrán ser operados. Estas resecciones hepáticas tienen un pronóstico de 33 a 44 % de supervivencia a los 5 años, con solo 22 % de pacientes libres de enfermedad en ese período.<sup>38</sup> En el caso de las metástasis hepáticas irresecables, la ablación con radiofrecuencia ha surgido como una técnica segura, con una mortalidad inferior a 1 % y un eficiente control tumoral a largo plazo.<sup>40</sup> Otros procedimientos ablativos locales, como la embolización y la radioterapia intersticial, han sido utilizados con resultados variables.<sup>41</sup> Asimismo, el valor de la quimioterapia paliativa en pacientes con recurrencia hepática mediante el uso de 5-fluoruracilo como único agente quimioterápico sistémico o combinado con floxuridina arterial hepática o leucovorina sistémicos, no informan diferencia significativa en la supervivencia mediana e incluso se alude a la toxicidad de los tratamientos combinados.<sup>38</sup>

La radioterapia paliativa es empleada en pacientes seleccionados y está restringida a localizaciones como la locorregional y la metacrónica en segmentos relativamente fijos del intestino; sin embargo, con el uso de un acelerador lineal se superan estos inconvenientes y se hace más efectiva.<sup>42</sup>

Diversos autores coinciden en que para detectar precozmente la recurrencia tumoral, la elevación del antígeno carcinoembrionario (CEA) es el primer signo en alrededor de 60 % de los enfermos.<sup>43</sup> Para estos investigadores, un ascenso significativo del CEA constituye una indicación para utilizar los métodos de diagnóstico necesarios. Ante la subida persistente de los niveles de CEA sin que las pruebas diagnósticas hayan localizado el tumor, recomiendan indicar una laparotomía exploradora, conocida por algunos como *second look*, si bien el momento en que esta se realiza, deviene fundamental para el éxito terapéutico, pues si se ejecuta muy tempranamente, con pequeños aumentos de CEA, se corre el peligro de que no exista tumor y de que su

incremento haya sido un resultado positivo falso. Por otra parte, si se demora la intervención en espera de mayores valores de CEA, serán escasas las probabilidades de que la recidiva local o a distancia sea resecable.<sup>42</sup>

El CEA no puede diagnosticar el sitio de recurrencia de la enfermedad, lo cual constituye un inconveniente real, puesto que entre 15 y 25 % de los pacientes con cáncer local recurrente, necesitan resección curativa. Al parecer, estas dificultades pueden ser vencidas mediante estudios de radioinmunodetección con CEA monoclonal, que aparentan ser útiles para localizar la recidiva; sin embargo, otras pruebas sugieren que el este no es un estudio confiable para la detección de cáncer colorrectal, debido a la gran cantidad de resultados positivos o negativos falsos que proporciona, lo cual hace que algunos investigadores opinen que la prueba posoperatoria de CEA debe ser restringida a pacientes que serán operados de metástasis pulmonares o hepáticas y, por tanto, no aconsejan su uso sistemático para seguir la respuesta al tratamiento. La utilidad de otros marcadores séricos del cáncer de colon, como el CA 19.9 y la fosfohexosaisomerasa, es escasa.<sup>38,42</sup>

Teniendo en cuenta la necesidad de estructurar un programa de seguimiento efectivo, se han propuesto esquemas basados en factores pronósticos conocidos, en algunos de los cuales se combinan variables clinicopatológicas y parámetros biológicos. El Servicio de Gastroenterología de la Universidad de Navarra propone un modelo fundamentado en la determinación de 5 variables: antígeno carcinoembrionario posoperatorio, estadificación según Dukes y Astler-Coller (últimamente la clasificación de TNM se considera más abarcadora), grado histológico, invasión linfática y ploidía tumoral.<sup>43</sup>

El cáncer colorrectal, considerado el tumor maligno más frecuente del tubo digestivo, constituye en la actualidad un problema de gran magnitud, debido a su alta frecuencia y mortalidad. Solo en los Estados Unidos de Norteamérica se diagnostican anualmente alrededor de 130 000 a 165 000 casos nuevos, por lo cual deviene la segunda causa de muerte por cáncer en esa nación y en Europa.<sup>1</sup> En el primero de estos países, durante el 2005, el Instituto Nacional del Cáncer estimó un aproximado de 104 950 nuevas personas con cáncer de colon, que combinado con el de recto había provocado la muerte de 56 290 de ellas.<sup>3</sup>

Según datos registrados en el Anuario Estadístico de Salud de la Dirección Nacional de Registros Médicos del Ministerio de Salud Pública de la República de Cuba, en 1995 la incidencia notificada en el país para ambos sexos fue de 10,1 por cada 100 000 habitantes; pero ya en 1999 la tasa bruta era mayor: 14,5 por 100 000 habitantes. En el 2001 y 2002, la incidencia en los hombres se mantuvo en 12,5 y en las mujeres la tasa bruta pasó de 16,9 a 18,8 por 100 000 habitantes; sin embargo, durante el 2004 se informó que 946 varones, predominantemente mayores de 60 años, presentaban cáncer de colon, para una tasa de 21,3 por 100 000 habitantes. Lamentablemente, el número de defunciones por esa causa ha venido creciendo de forma sostenida en los últimos años, hasta alcanzar un valor 1,8 veces mayor que un decenio atrás.

En 2009, el cáncer de colon ocupó en Cuba el quinto lugar en incidencia entre todos los tumores malignos en ambos sexos; mientras que el de recto se situó en el decimoprimer lugar en las mujeres y en el catorceavo en los hombres y en el total de fallecidos por cáncer, tanto varones como féminas; a estos tumores correspondió el tercer lugar. En 2011 fallecieron en el país por esa causa 2 281 personas. Según todas

las estadísticas nacionales y extranjeras, esta enfermedad muestra una tendencia general al incremento de su incidencia y de la mortalidad.<sup>1,2,11,16</sup>

En el Anuario Estadístico de Salud de la provincia de Santiago de Cuba, el número de fallecidos por cáncer de colon en los últimos 5 años aumentó de forma sostenida, desde 96 decesos en 2001 hasta 113 en 2005. En este territorio se alcanzó una incidencia de alrededor de 5 por cada 100 000 habitantes en 2003; asimismo, el número de fallecidos de ambos sexos en 2005 fue de 118, de 102 en 2006 y de 141 en 2010, para una tasa de 27 por 100 000 habitantes.

De igual manera, en el informe anual del Departamento de Registros Médicos del Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres" de Santiago de Cuba se especifica que en los períodos 2000-2005 y 2006-2012 fueron hospitalizados en esta institución 174 y 261 pacientes, respectivamente.

En dicho centro, se realizó un estudio observacional, descriptivo y longitudinal de 37 pacientes operados de cáncer de colon con intención curativa durante 2006-2012, que presentaron recurrencia tumoral diagnosticada en consulta externa mediante un esquema de seguimiento posoperatorio durante un quinquenio o más. Entre sus principales resultados predominaron los pacientes mayores de 65 años, el sexo femenino, el tumor primario en el colon ascendente con estadificación posoperatoria III y II. Las recurrencia locorregional fue la más frecuente y la presentación más común resultó ser el tumor palpable. El método clínico, la ecografía y la radiografía de colon por enema fueron determinantes para el diagnóstico. El tratamiento posoperatorio con 5-fluoruracilo y ácido folínico guardó relación con el intervalo libre de enfermedad más prolongado.

En general, el tratamiento quirúrgico de la recurrencia con quimioterapia adyuvante fue el más efectivo y, en particular, en la localización locorregional, aunque en la mayoría fue paliativo. El estudio finalizó con una mortalidad de 62,2 % y se concluyó que el tratamiento exerético del cáncer de colon asociado a la quimioterapia adyuvante garantizó un intervalo libre de enfermedad más prolongado; sin embargo, la cirugía de la recurrencia tumoral se basó fundamentalmente en su esencia paliativa y si bien el diagnóstico se correspondió con la detección temprana durante el período de seguimiento posoperatorio, esa reaparición del proceso neoplásico fue la causa de muerte preponderante en quienes se había realizado la exéresis del tumor con intención curativa (Jean-Louis B. Diagnóstico, tratamiento y evolución del cáncer de colon recurrente [trabajo para optar por el título de Especialista de I Grado en Cirugía General]. 2013. Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres", Santiago de Cuba).

## **CONCLUSIONES**

Luego de profundizar en los principales aspectos cognoscitivos relacionados con este tema se concluye que solo contando con equipos de trabajo multidisciplinarios altamente especializados, podrá elevarse la calidad asistencial y, con esa premisa, el índice de supervivencia de quienes presenten esta lamentable enfermedad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Greene FL, Compton CC, Fritz AG. AJCC Cancer Staging Atlas. American Joint Committee on Cancer. New York: Springer-Verlag; 2012.p.107-17.
2. Mendoza A, Sobrino S, Hernández A, Córdova V, Alonso O, Sánchez J. Utilidad de las escalas diagnósticas para cáncer de colon no polipósico hereditario en la población mexicana. Rev Gastroenterol Mex. 2005; 70(4):411-5.
3. Ballinger AV, Anggiansah CI. Revisión clínica. Actualización en cáncer colorrectal. BMJ. 2007; 335: 715-8.
4. Todoroki I, Friedman GD, Slattery ML. Cholecystectomy and the risk of colon cancer. Am J Gastroenterol. 2001; 94:41-6.
5. Hano García OM, Wood Rodríguez L, Villa Jiménez OM. Caracterización clínico epidemiológica y endoscópica en pacientes con cáncer colorrectal. Rev Cubana Med. 2010; 49(1): 7-16.
6. Menéndez P, Villarejo P, Padilla D, Menéndez JM, Rodríguez JA. Epigenética y cáncer colorrectal. Cir Esp. 2012; 90(5): 277-83.
7. Hechavarria P, Meriño T, Fernández Y, Pérez A. Características clínicas del cáncer de colon. Estudio de 57 pacientes. MEDISAN. 2003 [citado 2 Ene 2012]; 7(3). Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol7\\_3\\_03/san02303.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol7_3_03/san02303.htm)
8. García Gutiérrez A, Pardo Gómez G. Enfermedades quirúrgicas del abdomen: Cáncer de colon y recto. En: Cirugía. T3. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2007. p. 1277-1318.
9. Crawford JM. Aparato gastrointestinal. En: Conran RS, Kumar V, Collins T. Robbins. Patología estructural y funcional. 6 ed. Madrid: Mc Graw-Hill-Interamericana; 2000. p. 862-74.
10. González-Rodiles Heredia RE, Rodríguez Fernández Z, Casaus Prieto A. Cáncer de colon recurrente: diagnóstico y tratamiento. Rev Cubana Cir. 2009 [citado 8 Ene 2010]; 48(1) Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-74932009000100006&script=sci\\_arttext](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-74932009000100006&script=sci_arttext)
11. Rodríguez Fernández Z, González-Rodiles Heredia RE, Casaus Prieto A. Cáncer de colon recurrente: consideraciones actuales. Rev Cubana Cir. 2009 [citado 8 Ene 2010]; 48(1). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-74932009000100012&script=sci\\_arttext](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-74932009000100012&script=sci_arttext)
12. Marcuello E. Seguimiento postoperatorio de los pacientes con cáncer colorrectal. Gastroenterol Hepatol. 2000; 15: 66-76.
13. Bruinvels DJ, Stiggelbout AM, Kievit J. Follow-up of patients with colorectal cancer. A meta-analysis. Ann Surg. 2009; 219(2): 174-82.

14. Heidenreich, A. Seguimiento postoperatorio en el carcinoma colorrectal. Rev Argent Coloproctol. 2001; 12(1):55-7.
15. Lechner P, Lind P, Goldenberg DM. Can postoperative surveillance with serial CEA immunoscintigraphy detect resectable rectal cancer recurrence and potentially improve tumor-free survival? J Am Coll Surg. 2000; 191(5):511-8.
16. Sears C, Bondi JL, Liu Bei, Li Zihai. Vacuna con células madre contra el cáncer de colon [citado 28 Dic 2010]. Disponible en: [http://www.lostiempos.com/diario/actualidad/vida-y-futuro/20091009/vacuna-con-celulas-madre-contra-el-cancer-de-colon\\_39968\\_67397.html](http://www.lostiempos.com/diario/actualidad/vida-y-futuro/20091009/vacuna-con-celulas-madre-contra-el-cancer-de-colon_39968_67397.html)
17. Valerio M. Buscando la bacteria del cáncer de colon [citado 28 Dic 2010]. Disponible en: <http://www.elmundo.es/elmundosalud/2009/08/21/oncologia/1250863149.html>
18. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. N Engl J Med. 2004; 331(25):1669-74.
19. Zinner MJ, Ashley SW. Tumors of the colon. En: Maingot's abdominal operations. 12<sup>th</sup>. Madrid: Mc Graw-Hill; 2007.
20. Pérez L. Una nueva técnica detecta el cáncer de colon hereditario. Santa Cruz de Tenerife: Instituto Canario de Investigación del Cáncer [citado 17 Nov 2009]. Disponible en: <http://www.laopinion.es/sociedad/2008/10/30/nueva-tecnica-detecta-cancer-colon-hereditario/178902.html>
21. Lynch HT, De la Capelle A. Hereditary colorectal cancer. N Engl J Med. 2003; 348:919-32.
22. Donohue JH, Williams S, Cha S. Perioperative blood transfusions do not affect disease recurrence of patients undergoing curative resection of colorectal carcinoma: a Mayo/North Central Cancer Treatment Group Study. J Clin Oncol. 1995; 13(7):1671-8.
23. Machado M, Rodríguez Z, González JH, Rodríguez R. Relación diagnóstico y supervivencia en el cáncer de colon. MEDISAN. 2011 [citado 8 Ago 2012]; 15(11). Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol\\_15\\_11\\_11/san091111.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol_15_11_11/san091111.htm)
24. Models for the molecular classification of tumors K25, CA089867 [citado 15 Feb 2012]. Disponible en: <http://grantome.com/grant/NIH/K25-CA089867-02>
25. Roca Goderich R, Smith VV, Paz Presilla E, Losada Gómez J, Serret Rodríguez B, Llamas Sierra N, Toirac Lamarque E, *et al*. Enfermedades del sistema digestivo: cáncer de colon y recto. En: Temas de medicina interna. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2002. p. 301-9.
26. Mayer RJ. Cáncer del aparato digestivo. En: Harrison. Principios de medicina interna. 16 ed. México, DF: Mc Graw-Hill interamericana; 2005. p. 591-6.

27. Morris E Franklin Jr. Cirugía laparoscópica del colon. *Surg Laparosc Endosc.* 2000; 44: 25-31.
28. Manterola C, Pineda V, Vial M. Resección abierta frente a laparoscópica en el cáncer de colon no complicado. Revisión sistemática. *Cir Esp.* 2005; 78(1): 46-51.
29. Soto A, Jacobs M, Plascencia G, Mata C. El papel de la cirugía mínima invasiva en el cáncer de colon: Una revisión. *Rev Mex Cir Endoscop.* 2005; 6(1): 45-54.
30. Davies W, Kollmergen CF, Tu QM. Wound recurrences following laparoscopic-assisted colectomy for cancer. *Arch Surg.* 2000; 135(8): 948-58.
31. Quirke P, Durdey P, Dixon M. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. *Lancet.* 1986 (8514): 996-9.
32. Butte J, Jarufe N, Bellolio F. Factores pronósticos de pacientes con metástasis hepáticas de cáncer de colon y recto. *Rev Chil Cir.* 2007; 59(4): 293-8.
33. Lopez Kostner F, Hool G, Lavery I. Causas y tratamientos específicos para obstrucción del intestino grueso. *Surg Clin N Am.* 2001; 6: 1233.
34. Willett CG, Boucher Y, di Tomaso E. Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has antivascular effects in human rectal cancer. *Nat Med.* 2004; 10(2): 145-7.
35. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004; 350: 2335-42.
36. The Ron Receptor in the Invasive Growth of Colon Cancer. Texas Tech University Health Sciences Center. R01, CA091980 [citado 15 Feb 2012]. Disponible en: <https://www.collectiveip.com/grants/NIH:6755009>
37. Adris SK, Chuluyan E, Bravo AI, Berenstein M, Klein S, Jasnis MA, *et al.* Mice vaccination with IL-12 transduced colon cancer cells potentiates rejection of syngeneic non-organ related tumor cells. *Cancer Res.* 2000; 60(23): 6696-6703.
38. Scheele J, Stangl R, Altendorf Hofmann A. Indicators of prognosis after hepatic resection for colorectal secondaries. *Surgery.* 1991; 110(1): 13-29.
39. Rodríguez Fernández Z, González-Rodiles Heredia RE, Casaus Prieto A. Cáncer de colon recurrente: intervalo libre de enfermedad y tratamiento adyuvante. *MEDISAN.* 2009 [citado 12 May 2012]; 13(6). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1029-30192009000600004&script=sci\\_arttext](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1029-30192009000600004&script=sci_arttext)
40. Solbiati L, Livraghi T, Goldberg SN. Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients. *Radiology.* 2001; 221(1): 159-66.
41. Ravikumar TS. Interstitial therapies for liver tumors. *Surg Oncol Clin N Am.* 1996; 5(2): 365-77.

42. NIH Consensus Conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. JAMA. 1990; 264(11):1444-50.

43. Guerra A, Borda F, Jiménez FJ, Martínez JM. Multivariate analysis of prognostic factors in resected colorectal cancer: a new prognostic index. Eur Gastroenterol Hepatol. 1998 [citado 12 May 2012]; 10(1). Disponible en: [http://journals.lww.com/eurojgh/Abstract/1998/01000/Multivariate\\_analysis\\_of\\_prognostic\\_factors\\_in.10.aspx](http://journals.lww.com/eurojgh/Abstract/1998/01000/Multivariate_analysis_of_prognostic_factors_in.10.aspx)

Recibido: 26 de enero de 2015.

Aprobado: 28 de enero de 2015.

*Zenén Rodríguez Fernández*. Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres", avenida de los Libertadores s/n, entre calles 4ta y 6ta, reparto Sueño, Santiago de Cuba, Cuba. Correo electrónico: [zenen@medired.scu.sld.cu](mailto:zenen@medired.scu.sld.cu)